



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

Η επίδραση των φαρμάκων στην πλαστικότητα του εγκεφάλου στο
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αντωνία Τιμινή

20190880

ΑΘΗΝΑ, 2021



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

Η επίδραση των φαρμάκων στην πλαστικότητα του εγκεφάλου στο
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αντωνία Τιμινή

20190880

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1^ο: Χριστίνα Δάλλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή,
ΕΚΠΑ(επιβλέπουσα)

2^ο: Μιχαήλ Κουτσιλιέρης, Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας - Διευθυντής
Εργαστηρίου Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή - Σχολή Επιστημών Υγείας ΕΚΠΑ

3^ο: Γιώργος Βαϊόπουλος, Παθολόγος - Ρευματολόγος Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής
Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, 2021

Περίληψη :

Η νευροπλαστικότητα μπορεί να οριστεί ως η ικανότητα του εγκεφάλου να αλλάζει και να αναδιοργανώνεται με σκοπό την καλύτερη ικανότητα προσαρμογής του σε νέες καταστάσεις. Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας και διερευνάται κατά πόσο οι διάφορες κατηγορίες φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα αντιψυχωσικά, τα ψυχοδιεγερτικά, ναρκωτικές ουσίες αλλά και φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο σακχαρώδη διαβήτη, επηρεάζουν την πλαστικότητα του εγκεφάλου. Επιπλέον, αναφέρονται αναλυτικά οι επιδράσεις των φαρμάκων στις δομικές και λειτουργικές αλλαγές του εγκεφάλου και στα δύο φύλα. Τελικά, διαπιστώθηκε ότι τα εξαρτησιογόνα φάρμακα και η μορφίνη επηρεάζουν τη συναπτική νευροπλαστικότητα ενώ, αντίθετα αντικαταθλιπτικά όπως η φλουοξετίνη και η σερτραλίνη φάνηκε να ενισχύουν τη νευροπλαστικότητα και να αυξάνουν τη νευρογένεση των ενηλίκων και εγκύων γυναικών.

Λέξεις-κλειδιά: νευροπλαστικότητα, φάρμακα, εγκέφαλος, BDNF, αντικαταθλιπτικά

Abstract:

Neuroplasticity can be defined as the ability of the brain to change and reorganize in order to better adapt to new situations. This dissertation examines the recent literature and investigates whether different classes of drugs such as antidepressants, antipsychotics, psychostimulants, drugs and drugs used in diabetes affect the plasticity of the brain. In addition, the effects of drugs on the structural and functional changes of the brain in both sexes are reported in detail. Finally, addictive drugs, such as morphine have been shown to affect synaptic neuroplasticity while, on the contrary, antidepressants such as fluoxetine and sertraline have been shown to enhance neuroplasticity and increase neurogenesis in adult and pregnant women.

Key-words: neuroplasticity, drugs, brain, BDNF, antidepressants

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την υπεύθυνη καθηγήτρια μου, Δρ. Χριστίνα Δάλλα για την καθοδήγηση και την υποστήριξή της. Μου έδωσε ένα παράδειγμα αριστείας ως ερευνητής, σύμβουλος, εκπαιδευτής και πρότυπο. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υπόλοιπους καθηγητές μου για τις συμβουλές, τις ιδέες αλλά και τα σχόλιά-παρατηρήσεις καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών.

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αγάπη, την υποστήριξη και τη ενθάρρυνση που έχω πάρει όλα αυτά τα χρόνια. Αναμφίβολα δεν θα μπορούσα να το έκανα χωρίς την οικογένεια μου και είμαι πολύ ευγνώμων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	3
Περίληψη στα Αγγλικά.....	4
Ευχαριστίες.....	5
1.Εισαγωγή.....	8
1.1 Ιστορικά γεγονότα.....	8
1.2 Τύποι νευροπλαστικότητας.....	9
1.2.1 Δομική νευροπλαστικότητα.....	9
1.2.2 Συναπτική νευροπλαστικότητα.....	10
2. Σκοπός.....	12
3. Μεθοδολογία.....	12
4. Αποτελέσματα.....	12
4.1 Η επίδραση των εξαρτησιογόνων φαρμάκων στη νευροπλαστικότητα....	12
4.2 Ο εθισμός καταστρέφει τα εγκεφαλικά κυκλώματα που ρυθμίζουν την εκτέλεση συμπεριφοράς.....	13
4.3 Συναπτική πλαστικότητα των φλοιώδων προβολών και εθισμός	14
4.4 Επιδράσεις της μορφίνης στην πλαστικότητα του ενήλικα εγκεφάλου.....	16
4.5 Φλουοξετίνη και νευροπλαστικότητα.....	19
4.6 Νευροπλαστικότητα και συμπεριφορικές επιδράσεις της φλουοξετίνης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο.....	22
4.7 Επίδραση της σετραλίνης στην πλαστικότητα του ιπποκάμπου σε εγκύους και μη εγκύους αρουραίους.....	23

4.8 Οι μετρήσεις της νευροπλαστικότητας του ιππόκαμπου επηρεάζονται από τη σερτραλίνη και την εγκυμοσύνη.....	24
4.9 Διαβήτης και νευροπλαστικότητα.....	25
5. Συμπεράσματα.....	28
Βιβλιογραφία.....	29

1. Εισαγωγή

Η νευροπλαστικότητα μπορεί να οριστεί ως η ικανότητα του εγκεφάλου να αλλάζει, να αναδιαμορφώνει και να αναδιοργανώνεται με σκοπό την καλύτερη ικανότητα προσαρμογής σε νέες καταστάσεις. Παρά το γεγονός ότι η έννοια της νευροπλαστικότητας είναι αρκετά νέα, είναι μια από τις πιο σημαντικές ανακαλύψεις στις νευροεπιστήμες. Είναι γεγονός ότι τα νευρωνικά δίκτυα δεν είναι σταθερά, αλλά αλλάζει η δομή και η λειτουργία τους καθ' όλη τη ζωή του σε διαφορετικά επίπεδα όπως: μοριακές δομές, αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και συμπεριφορά ανάλογα με τις εμπειρίες μας. Ενώ ασκούμε επανειλημμένα μία δραστηριότητα όπως μια ακολουθία κινήσεων ή ένα μαθηματικό πρόβλημα, σχηματίζονται νευρωνικά κυκλώματα, οδηγώντας σε καλύτερη ικανότητα εκτέλεσης της ασκούμενης εργασίας με λιγότερη κατανάλωση ενέργειας. Μόλις σταματήσουμε να ασκούμε μια συγκεκριμένη δραστηριότητα, ο εγκέφαλος θα ανακατευθύνει αυτά τα νευρωνικά κυκλώματα με μια πολύ γνωστή αρχή «να το χρησιμοποιήσει ή να το ξεχάσει» ^[1]. Η νευροπλαστικότητα οδηγεί σε πολλές διαφορετικές διεργασίες, όπως επιδιόρθωση μιας βλάβης, ευαισθητοποίηση σε μια συγκεκριμένη θέση, αντοχή στα φάρμακα, ακόμη και ανάρρωση μετά από εγκεφαλικό τραυματισμό.^[1]

1.1 Ιστορικά γεγονότα

Πριν από περίπου 120 χρόνια, ο William James ήταν ο πρώτος που πρότεινε τη θεωρία της νευροπλαστικότητας στο έργο του Αρχές της Ψυχολογίας. Πρότεινε ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ικανός για συνεχείς λειτουργικές αλλαγές. Ο Πολωνός νευροεπιστήμονας Jerzy Konorski ήταν ο πρώτος που καθόρισε τον όρο «νευροπλαστικότητα» το 1948. Ο Konorski πρότεινε μια θεωρία με την οποία οι νευρώνες που έχουν ενεργοποιηθεί από κοντινή απόσταση ενός ενεργού νευρικού κυκλώματος, αλλάζουν και ενσωματώνονται σε αυτό το κύκλωμα. Ο Donald Hebb, ένας Καναδός ψυχολόγος καθιέρωσε τον κανόνα του Hebb, περιγράφοντας ότι οποιαδήποτε συγχρονισμένη δραστηριότητα δύο νευρώνων μπορεί να οδηγήσει στην ενδυνάμωση των συναπτικών τους συνδέσεων. Ο Paul Bach-y-Rita είναι ο πρωτοπόρος στην επίδειξη νευροπλαστικότητας σε πειραματικές διαδικασίες, υποστηρίζοντας

ότι υγιείς περιοχές του εγκεφάλου μπορούν να αναλάβουν τις λειτουργίες των τραυματισμένων τμημάτων του εγκεφάλου. Αυτή ήταν η βάση της θεραπείας του για άτομα που υπέστησαν αιθουσαία βλάβη (αιθουσαία νευρίτιδα). Κατοχύρωσε μια συσκευή η οποία όταν συνδέεται με τη γλώσσα κάποιου, διεγείρει τους υποδοχείς με δονήσεις σε συχνότητα και πλάτος συσχετίζοντας την με ανάλυση pixel από το περιβάλλον.

Ο Edward Taub υποστήριξε την έρευνα και ανέπτυξε για πρώτη φορά πραγματικές και εφαρμόσιμες θεραπείες για ασθενείς. Έδειξε, πρώτα σε πιθήκους ρέζους, και έπειτα σε ανθρώπους, ότι η σύνδεση υγιούς μισού σώματος σε περίπτωση ημιπληγίας, «αναγκάζει» το κατεστραμμένο μέρος του εγκεφάλου σε ταχύτερη αποκατάσταση.

Ο Michael Merzenich είναι ένας ακόμη νευροεπιστήμονας που άφησε το στίγμα του στον τομέα της νευροπλαστικότητας. Σχεδίασε ένα λογισμικό για να βοηθήσει άτομα με μαθησιακές δυσκολίες.

Όλοι αυτοί οι επιστήμονες έπρεπε να πολεμήσουν ενάντια σε ένα ακαδημαϊκό δόγμα που αποδοκιμάζει την ύπαρξη νευροπλαστικότητας του εγκεφάλου σε ενήλικους, εκτός από την αναπτυξιακή φάση. Όταν ρωτήθηκε, ο Eric Kandel, νικητής του βραβείου Νόμπελ στην ιατρική, είπε ότι η νευροπλαστικότητα είναι αυτή που σηματοδότησε τη δεκαετία του εγκεφάλου.

1.2 Τύποι νευροπλαστικότητας

Ο όρος νευροπλαστικότητα, με την ευρεία έννοια, αναφέρεται στη νευροβιολογική βάση που επιτρέπει προσαρμοστικές αλλαγές στη συμπεριφορά, τις εμπειρίες και τα συναισθήματα, και βασίζεται επίσης σε μη προσαρμοστικές αλλαγές που σχετίζονται με εθιστικά φαινόμενα. Διακρίνουμε τη δομική και τη συναπτική νευροπλαστικότητα.

1.2.1 Δομική νευροπλαστικότητα

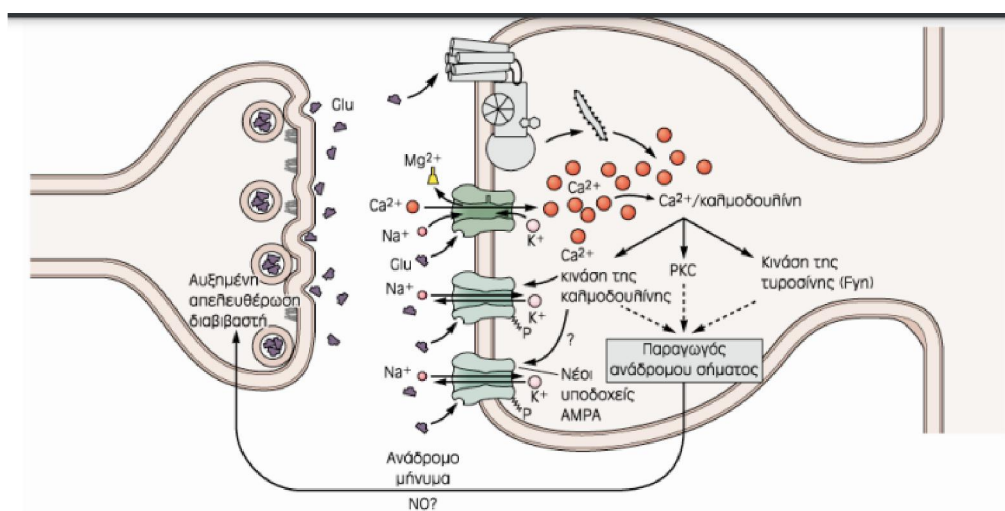
Η δομική πλαστικότητα θεωρείται συχνά ως η ικανότητα του εγκεφάλου να αλλάζει τις νευρωνικές του συνδέσεις. Νέοι νευρώνες παράγονται συνεχώς και ενσωματώνονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθ' όλη τη διάρκεια ζωής με βάση αυτόν τον τύπο νευροπλαστικότητας. Άλλες μορφές δομικής

νευροπλαστικότητας περιλαμβάνουν αλλαγές στην πυκνότητα λευκής ή φαιάς ουσίας που μπορεί να απεικονιστεί με μαγνητική απεικόνιση (MRI).

1.2.2 Συναπτική-Λειτουργική νευροπλαστικότητα

Η συναπτική - λειτουργική νευροπλαστικότητα εξαρτάται από δύο βασικές διαδικασίες, τη μάθηση και τη μνήμη. Κατά τη διάρκεια της μάθησης και της μνήμης εμφανίζονται μόνιμες αλλαγές στις συνάψεις μεταξύ των νευρώνων λόγω δομικών προσαρμογών ή ενδοκυτταρικών βιοχημικών διεργασιών. Αυτές οι αλλαγές οφείλονται στην επαναλαμβανόμενη πρακτική, ενώ οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω συνδέσεων. Αυτές οι συνάψεις αναγεννούνται σε όλη τη διάρκεια της ζωής με αποτέλεσμα να ενισχύεται η μνήμη.

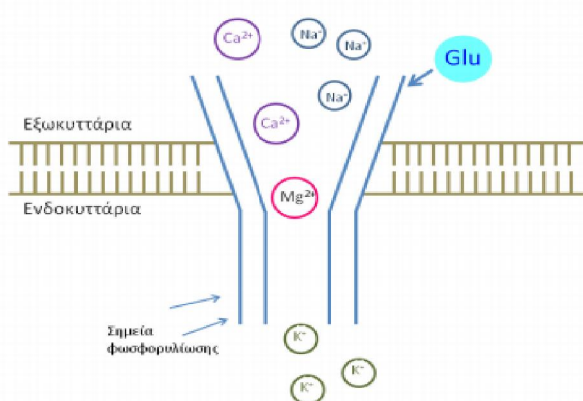
Η ενίσχυση ή αποδυνάμωση των συνάψεων που οδηγεί σε αύξηση ή μείωση του ρυθμού πυροδότησης των νευρώνων ονομάζεται μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (LTP) και μακρόχρονη συναπτική καταστολή, (LTD), αντίστοιχα, και θεωρούνται παραδείγματα συναπτικής πλαστικότητας που σχετίζεται με τη μνήμη.^[2]



Εικόνα 1: Παραγωγή LTP σε παράπλευρες ίνες Schaffer στον ιππόκαμπο. Το γλουταμικό (Glu) που απελευθερώνεται από τον προσυναπτικό νευρώνα συνδέεται με τους υποδοχείς AMPA και NMDA στην μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα. Η εκπόλωση που πυροδοτείται από την δράση των AMPA υποδοχέων παρεμποδίζει τον αποκλεισμό Mg^{2+} στον δίαυλο-υποδοχέα NMDA και το Ca^{2+} εισέρχεται στον

νευρώνα με Na^+ . Η αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} ενεργοποιεί την καλμοδουλίνη (CaM) η οποία ενεργοποιεί την Ca^{2+} -εξαρτώμενη κινάση II της καλμοδουλίνης (CaMKII). Η κινάση φωσφορυλιώνει τους υποδοχείς AMPA(P), αυξάνοντας την αγωγιμότητα τους και μετακινεί περισσότερους υποδοχείς AMPA στην συναπτική μεμβράνη από τις κυτταροπλασματικές θέσεις αποθήκευσης. Επίσης, μετά την εγκαθίδρυση του LTP, ένα χημικό σήμα (πιθανόν μονοξειδίο του αζώτου, NO) απελευθερώνεται από τον μετασυναπτικό νευρώνα και ανάδρομα εισέρχεται στον προσυναπτικό νευρώνα, παράγοντας μια μακροχρόνια αύξηση στην απελευθέρωση του γλουταμικού.^[3]

Ο υποδοχέας NMDA ή NMDAR, είναι ένας υποδοχέας γλουταμικού και ταυτόχρονα κανάλι ιόντων που βρίσκεται στους νευρώνες. Ο υποδοχέας NMDA είναι ένας από τους τρεις τύπους ιονοτροπικών υποδοχέων γλουταμικού. Οι άλλοι δύο είναι οι υποδοχείς AMPA και καϊνικού οξέος. Ανάλογα με τη σύνθεση της υπομονάδας, οι υποκαταστάτες του είναι γλουταμικό και γλυκίνη (ή D-σερίνη). Ωστόσο, η δέσμευση των υποκαταστατών τυπικά δεν είναι επαρκής για να ανοίξει το κανάλι καθώς μπορεί να αποκλειστεί από ιόντα Mg^{2+} τα οποία αφαιρούνται μόνο όταν ο νευρώνας αποπολωθεί επαρκώς. Έτσι, το κανάλι λειτουργεί ως "ανιχνευτής σύμπτωσης" δηλαδή όταν ένας νευρώνας ή ένα νευρικό κύκλωμα μπορεί να κωδικοποιήσει πληροφορίες ανιχνεύοντας την εμφάνιση χρονικά κλειστών, αλλά χωρικά κατανεμημένων σημάτων εισόδου και μόνο όταν πληρούνται και οι δύο αυτές συνθήκες, το κανάλι ανοίγει και επιτρέπει στα θετικά φορτισμένα ιόντα (κατιόντα) να ρέουν μέσω της κυτταρικής μεμβράνης ^[4]. Ο υποδοχέας NMDA πιστεύεται ότι είναι πολύ σημαντικός για τον έλεγχο της συναπτικής πλαστικότητας και τη διαμεσολάβηση λειτουργιών μάθησης και μνήμης.



Εικόνα 2: Σχεδιάγραμμα του υποδοχέα NMDA. Δείχνει το σημείο δέσμευσης του γλουταμικού (Glu) αλλά και τον αποκλεισμό των ιόντων Ca^{2+} από τα ιόντα Mg^{2+} .

2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να παρουσιάσει σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα το μέγεθος της επίδρασης των διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων στη νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου.

3. Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar, NCBI, Medline και Google Book search. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: neuroplasticity, Structural neuroplasticity, Functional neuroplasticity, drugs neuroplasticity, addiction. Τα κριτήρια επιλογής των ερευνών ήταν το έτος δημοσίευσης, με τις έρευνες να είναι των τελευταίων 15 ετών (2005-2020) και η γλώσσα συγγραφής καθώς επιλέχθηκαν μόνο μελέτες στα αγγλικά και ελληνικά ώστε να είναι δυνατή η εις βάθος ανάλυση τους.

4. Αποτελέσματα

4.1 Η επίδραση των εξαρτησιογόνων φαρμάκων στη νευροπλαστικότητα

Η επαναλαμβανόμενη χρήση φαρμάκων που αυξάνουν άμεσα ή έμμεσα τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στο κύκλωμα ανταμοιβής, έχει φανεί να οφείλεται για τον εθισμό. Επίσης, η επαναλαμβανόμενη χρήση φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο εγκεφαλικό κύκλωμα που φυσιολογικά ρυθμίζει την προσαρμοστική συμπεριφορά που οφείλεται σε ένα μεταβαλλόμενο περιβάλλον. Αυτό το κύκλωμα είναι πλούσιο σε γλουταματεργικές προβολές, ενώ συμπεριφορές που σχετίζονται με τον εθισμό σε ζωικά μοντέλα έχουν συνδεθεί με διαταραχές στη διεγερτική συναπτική πλαστικότητα.

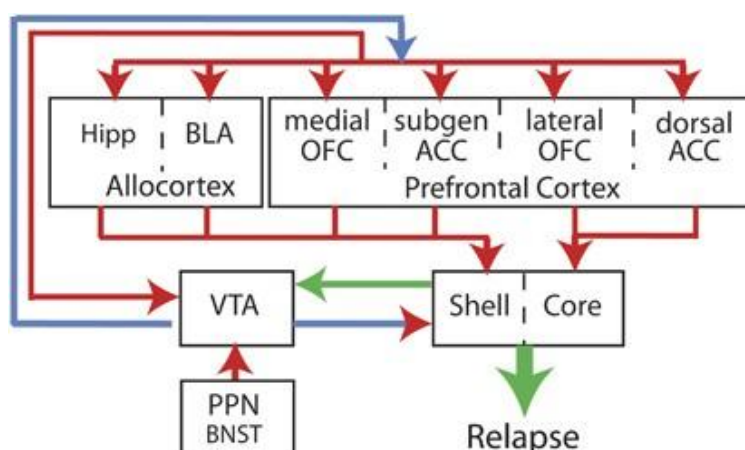
Οι εξαρτησιογόνες ουσίες, τόσο οι νόμιμες (για παράδειγμα, αλκοόλ και νικοτίνη) όσο και οι παράνομες (για παράδειγμα, κοκαΐνη, μεθαμφεταμίνη, ηρωίνη και κάνναβη) χρησιμοποιούνται για διάφορους λόγους,

συμπεριλαμβανομένων την μεταβολή της ψυχικής κατάστασης, τη βελτίωση της απόδοσης και την αυτοθεραπεία. Ωστόσο, η επαναλαμβανόμενη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε εθισμό, ο οποίος εκδηλώνεται ως έντονη επιθυμία με μειωμένη ικανότητα του ατόμου να ελέγχει τη λήψη της ουσίας. Προκλινικές μελέτες σε μοντέλα ζωικής αυτοχορήγησης φαρμάκων και κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν τεχνολογία απεικόνισης μας δίνουν καλύτερη κατανόηση της νευροβιολογίας του εθισμού.

4.2 Ο εθισμός καταστρέφει τα εγκεφαλικά κυκλώματα που ρυθμίζουν την εκτέλεση συμπεριφοράς

Συγκεκριμένα, οι νευροαπεικονιστικές μελέτες δείχνουν ότι χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών προκαλεί μεταβολές στη δραστηριότητα περιοχών του εγκεφάλου όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, η αμυγδαλή και η κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (ventral tegmental area, VTA). Επιπλέον, η δραστηριότητα στον φλοιό (insular cortex) και την παρεγκεφαλίδα συχνά αυξάνεται σε καταστάσεις επιθυμίας ναρκωτικών ουσιών σε ζωικά μοντέλα.^[4]

Τα εγκεφαλικά κυκλώματα σε ζωικά μοντέλα με εξάρτηση προσδιορίστηκαν σε μελέτες νευροαπεικόνισης και φαίνονται σε ένα ολοκληρωμένο κύκλωμα στο Σχήμα 1. Στο Σχήμα 1, απεικονίζουμε συγκεκριμένα τις διαφορετικές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού που προεξέχουν στο κέλυφος και τον πυρήνα^[5].



Σχήμα 1: Μοντέλο του κυκλώματος που συμβάλλει στην υποτροπή σε ζωικά μοντέλα με εξάρτηση και μεταβάλλεται σε μελέτες νευροαπεικόνισης, με

έμφαση στη θέση κλειδί της γλουταμινεργικής προβολής φλοιού-επικλινή πυρήνα του διαφράγματος) και στις γλουταματεργικές προβολές και προμετωπιαίου φλοιού. Επικεντρώνεται σε παθολογίες που προκαλούνται από φάρμακα στις γλουταματεργικές προβολές από τον προμετωπιαίο στον επικλινή πυρήνα. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της προβολής μέσω χρωματισμού ως εξής: μπλε: ντοπαμίνη μπλε/κόκκινο: ντοπαμίνη/γλουταμικό συναπελευθερωμένο, πράσινο: GABA/πεπτιδία συναπελευθερωμένα, κόκκινο: γλουταμικό^[5].

Συντομογραφίες: BLA: basolateral amygdale, BNST: bed nucleus of the stria terminalis, core- nucleus accumbens core; dorsal ACC, dorsal anterior cingulate cortex, Hipp: hippocampus, OFC: orbital frontal cortex, PPN: pedunculopontine nucleus; shell, nucleus accumbens shell; subgen ACC, subgenual anterior cingulate cortex; VTA, ventral tegmental area

4.3 Συναπτική πλαστικότητα των φλοιώδων προβολών και εθισμός

Υπάρχουν διάφορες μορφές συναπτικής πλαστικότητας, όπου οι πιο σημαντικές είναι η μακροχρόνια ενίσχυση (LTP) και η μακρόχρονη συναπτική καταστολή (LTD).^[6] Επίσης, το LTP έχει αποδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα σε μέρη της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου ^[7].

Η συναπτική πλαστικότητα δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται ως δύο καταστάσεις, κατά την οποία η συναπτική ισχύς μπορεί να αυξάνεται ή να μειώνεται σε μια νέα, σχετικά σταθερή κατάσταση. Η συναπτική αντοχή μπορεί να ελεγχθεί προσυναπτικά ρυθμίζοντας την απελευθέρωση γλουταμικού και μετασυναπτικά με την εισαγωγή ή απομάκρυνση του ιονοτροπικού AMPA (α-αμινο-3- υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ) ή υποδοχέων γλουταμικού NMDA. Αν και πολλοί ενδοκυτταρικοί μηχανισμοί έχουν εμπλακεί στην επίδραση της απελευθέρωσης γλουταμικού και των υποδοχέων του σε αυτήν την ανασκόπηση, εστιάζουμε στους υποδοχείς κυτταρικής μεμβράνης για φάρμακα που μπορεί να είναι χρήσιμα στη θεραπεία του εθισμού.

Η προσυναπτική απελευθέρωση γλουταμικού στο πυρήνα και το ραβδωτό σώμα μειώνεται από μια ποικιλία υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένης των mGluR2 / 3, της αδενοσίνης A1, της ντοπαμίνης D2 ή των κανναβινοειδών CB1 υποδοχέων, και αυξημένη ενεργοποίηση των mGluR1 ή πιθανώς προσυναπτικών ιοντοτροπικών υποδοχέων γλουταμικού^[8].

Οι υποδοχείς AMPA και NMDA μπορεί επίσης να ρυθμιστούν με ενεργοποίηση υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου του mGluR5 για μείωση και υποδοχέων D1 για την προώθηση της έκφρασης των AMPA ^[9]. Κατά συνέπεια, η διέγερση ή αναστολή αυτών των υποδοχέων έχει εμπλακεί στη ρύθμιση της επαγωγής LTP ή LTD ^[10].

Επίσης, πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες, ή τους άμεσους συνεργάτες σηματοδότησής τους, μεταβάλλονται με χρόνια χορήγηση εθιστικών φαρμάκων. Για παράδειγμα, η απόσυρση από χρόνια χρήση κοκαΐνης, ηρωΐνης ή αιθανόλης μειώνει τη σηματοδότηση Gi αυξάνοντας τον ενεργοποιητή της σηματοδότησης G-πρωτεΐνης 3 (AGS3) και η φαρμακολογική μείωση του AGS3 μειώνει την υποτροπή σε αυτά τα φάρμακα σε ζωικά μοντέλα αρουραίων ^[11].

Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι η ρύθμιση του γλοιακού μη συναπτικού, εξωκυτταρικού γλουταμικού ρυθμίζει έντονα τη συναπτική πλαστικότητα παρέχοντας τόνο σε mGluRs και εξωσυναπτικούς υποδοχείς NMDA^[12] ^[6]. Η γλοιακή ρύθμιση είναι διπλή: πρώτα από τη διαμορφωμένη έκφραση των γλουταμικών μεταφορέων κοντά στη συναπτική σχισμή, και δεύτερον με την απελευθέρωση γλουταμικών υποδοχέων 1 (glial glutamate transporter 1, GLT 1) στα νευρογλοιακά κύτταρα μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από ασβέστιο ή ανταλλαγής κυστίνης-γλουταμικού. Ο GLT1 και η καταλυτική υπομονάδα του μεταφορέα κυστίνης-γλουταμικού (xCT) δείχνουν να έχουν μειωμένη ρύθμιση μετά από χρόνια αυτοχορήγηση κοκαΐνης ή νικοτίνης. Σημαντικό, είναι ότι η μειωμένη ρύθμιση του μεταφορέα κυστίνης-γλουταμικού xCT οδηγεί σε μείωση των mGluR2 / 3 που ρυθμίζουν την απελευθέρωση του γλουταμικού και του μετασυναπτικού mGluR5 ^[6]^[13].

Εκτός από τις προ- και μετα-συναπτικές πρωτεΐνες, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι λαμβάνουν χώρα μορφολογικές αλλαγές παράλληλα με τη σχετική

ισχύ των συνθηκών διέγερσης. Έτσι, το LTP σχετίζεται με περισσότερες και το LTD με λιγότερες συνάψεις. Αυτές οι μορφολογικές προσαρμογές πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη μακροπρόθεσμη συναπτική πλαστικότητα σχηματίζοντας την πρωτεϊνική και μεταβολική υποδομή που απαιτείται για μια μεταβαλλόμενη κατάσταση συναπτικής δραστηριότητας.

Παρομοίως, η δράση του BDNF στο μονοπάτι επικοινωνίας του φλοιού με τον επικλινή πυρήνα έχει βρεθεί σε προκλινικά μοντέλα ότι επηρεάζει με διάφορους τρόπους την αποκατάσταση της συμπεριφοράς αναζήτησης κοκαΐνης. Έτσι, εάν ο BDNF χορηγηθεί στον προμετωπιαίο φλοιό και μεταφερθεί στον επικλινή πυρήνα που ανήκει στο κύκλωμα του εγκεφάλου που σχετίζεται με την ανταμοιβή η αποκατασταθείσα αναζήτηση των εξαρτησιογόνων ουσιών αναστέλλεται και η ομοιόσταση του γλουταμικού ομαλοποιείται ^[14] ενώ η γενετική υπερέκφραση του BDNF προωθεί την αποκατάσταση της συμπεριφοράς αναζήτησης κοκαΐνης ^[6]. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι πιθανώς ο BDNF μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη νευροπλαστικότητα που προκαλείται από τη χρήση κοκαΐνης, ίσως δρώντας στη συναπτική μορφολογία.

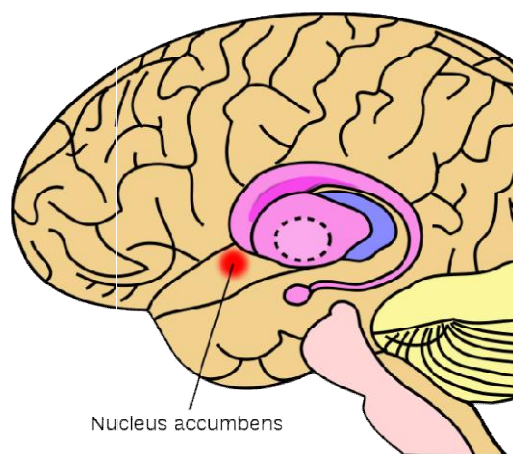
4.4 Επιδράσεις της μορφίνης στην πλαστικότητα του ενήλικα εγκεφάλου

Η μορφίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου, ειδικά σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Η διαθεσιμότητά του φαρμάκου, τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά του, το χαμηλό κόστος παραγωγής και η εμφανής αποτελεσματικότητα είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην εξάρτηση και την αντοχή που προκύπτει από την επαναλαμβανόμενη χρήση. Ο εγκέφαλος ενός ανθρώπου που είναι εθισμένος έχει υποστεί αλλαγές που προκαλούν απώλεια ελέγχου των ικανοτήτων του και της αντίληψής του ακόμα και όταν αυτό έχει σωματικές και ψυχοκοινωνικές συνέπειες.

Όταν η έκθεση στη μορφίνη συμβαίνει κατά την προγεννητική περίοδο, μπορεί να αυξήσει τη διατήρηση της μνήμης φόβου που σχετίζεται με το περιβάλλον και να συμβάλει σε ψυχικές διαταραχές στην ενηλικίωση λόγω αλλαγών στη συναπτική πλαστικότητα του ιππόκαμπου^[18].

Στον φλοιό και στο NAc, η μορφίνη αυξάνει τα επίπεδα των πρωτεϊνών που συμβάλλουν στην απόπτωση: κασπάση-3, Bax και Bcl2.^[19]

Προάγει επίσης την αναδιοργάνωση των συναπτικών συνδέσεων (δομική πλαστικότητα) στα κυκλώματα ανταμοιβής του εγκεφάλου (βασική πλευρική αμυγδαλή, κοιλιακή περιοχή, NAc). Η μορφίνη μειώνει επίσης την δενδριτική διακλάδωση των πυραμιδικών νευρώνων του οπτικού φλοιού του αρουραίου μετά από μακροχρόνια έκθεση σε αυτή. Αυτές οι αλλαγές στη συνδεσιμότητα ρυθμίζουν επίσης τη χωρική και κροταφική δυναμική της γλουταματερικής διέγερσης, η οποία επηρεάζει μια σειρά φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων: μάθηση, μνήμη, νευρωνική πλαστικότητα, συναισθήματα και διαμεσολάβηση εθιστικής συμπεριφοράς^[20].

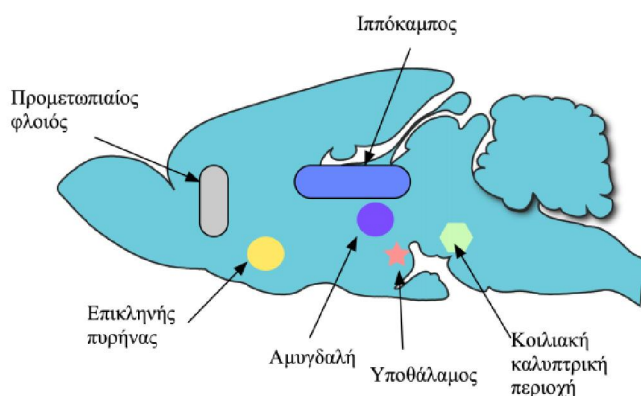


Εικόνα 3: Επικλινής πυρήνας BrainCaudatePutamen.svg:
User:LeevanJacksonDerivative work: User:SUM1 - File:BrainCaudatePutamen.svg,
CC BY-SA 4.0

Παρόλο που όλα τα εθιστικά φάρμακα προκαλούν αύξηση της ντοπαμίνης (DA) στο ραβδωτό σώμα, οι πρώτες νευροπροσαρμοστικές αλλαγές μπορούν να βρεθούν σε 2 DA υποδοχείς: D1R και D2R, οι οποίοι εκφράζονται σε νευρώνες. Οι DR2 ταξινομούνται ως ανασταλτικοί καθώς περιορίζουν την απελευθέρωση της DA. Επιπλέον, τα μειωμένα επίπεδα DR2 προκαλούνται από τη μείωση των ευχάριστων επιδράσεων του φαρμάκου. Η ισορροπία μεταξύ D1R και D2R επιτρέπει την ορθή λειτουργία του μονοπατιού DA.

Η ενεργοποίηση D1R επομένως παίζει σημαντικό ρόλο στις φυσιολογικές τροποποιήσεις των νευρώνων. Η υπερδιέγερση, η οποία προκαλείται από την κατανάλωση ναρκωτικών, δημιουργεί τις προσαρμοστικές συμπεριφορές που χαρακτηρίζουν τον εθισμό ^[21].

Και οι δύο υποδοχείς (D1R και D2R) συν-εκφράζονται με Glu υποδοχείς σε δενδριτικές άκανθες. Οι έμμεσες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο κατηγοριών υποδοχέων (Glu και DA υποδοχείς) σχηματίζουν τη μοριακή βάση που επιτρέπει στη DA να ρυθμίσει τη μετάδοση γλουταμίνης και να ελέγχει την πλαστικότητα στο ραβδωτό σώμα, καθώς και τη συμπεριφορά που προκαλείται από την κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών ^[22].



Εικόνα 4: Περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στο μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου

Τα στοιχεία δείχνουν ότι η αμοιβαία διαμόρφωση και των δύο οδών (Glu και DA) μπορεί να καταστήσει πιο δύσκολη την κατανόηση της συναπτικής σηματοδότησης στο ραβδωτό σώμα και το μεταιχμιακό σύστημα. Ως εκ τούτου, αναγνωρίζουμε την επίδραση των επαγόμενων σημάτων από τα ναρκωτικά τόσο στην πλαστικότητα του εγκεφάλου όσο και στη συμπεριφορά, καθώς οι σχετιζόμενες με τη μορφίνη αλλαγές στη συναπτική πλαστικότητα (δενδρίτες και δενδριτικές άκανθες) επηρεάζουν περιοχές του εγκεφάλου που συμβάλλουν στην παροχή κινήτρων και ανταμοιβής. Η σημασία αυτής της αλλαγής έγκειται στο γεγονός ότι οι περισσότερες άκανθες λαμβάνουν διεγερτικές πληροφορίες στη θέση της μετασυναπτικής θέσης, η οποία

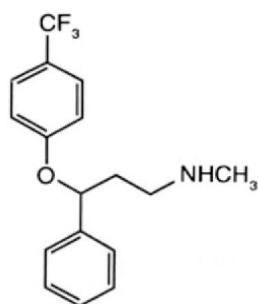
περιλαμβάνει υποδοχείς, κανάλια σηματοδότησης και μόρια που εμπλέκονται στη συναπτική πλαστικότητα.

Οι δενδριτικές άκανθες παρέχουν ένα χώρο που περιλαμβάνει τον μυϊκό ιστό, τα νεύρα και τα αιμοφόρα αγγεία που επιτρέπει γρήγορες αλλαγές στα μόρια σηματοδότησης όπως το ασβέστιο, και αυτό επιτρέπει στο σώμα να ανταποκρίνεται αποτελεσματικά. Αυτό συμβαίνει, γιατί η παρατεταμένη έκθεση σε φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της μορφίνης, μεταβάλλει τις δενδριτικές άκανθες σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με κίνητρα, ανταμοιβή και μάθηση. Με την έκθεση σε φάρμακα, η δομική πλαστικότητα υφίσταται μακροχρόνιες αλλαγές που παραμένουν μετά την απόσυρση της ουσίας. Αυτό δείχνει ότι η κατάχρηση ναρκωτικών οδηγεί σε αναδιοργάνωση των συναπτικών μοτίβων σύνδεσης στις παραπάνω περιοχές.

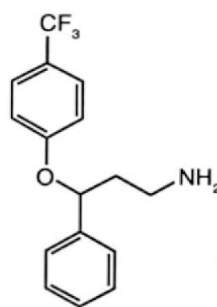
Το κεντρικό νευρικό σύστημα γενικά και το μαιχμιακό σύστημα ειδικότερα, συνηθίζει γρήγορα την παρουσία των οπιούχων. Η υπερβολική χρήση αλλάζει τη συναπτική νευροπλαστικότητα, ειδικά στις μετασυναπτικές δενδριτικές άκανθες. Αυτές οι αλλαγές, οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του μαιχμιακού συστήματος και ειδικότερα του ντοπαμινεργικού συστήματος, θα έχουν επίμονη επίδραση στην αναδιοργάνωση των συναπτικών μοτίβων σύνδεσης σε περιοχές που ρυθμίζουν τα κίνητρα, την ανταμοιβή και τη μάθηση καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής σε πειράματα που έγιναν σε ενήλικα ποντίκια. Για αυτόν τον λόγο, νέα πειράματα θα πρέπει να σχεδιαστούν έτσι ώστε να βρεθούν τρόποι μετριασμού των επιβλαβών επιδράσεων του φαρμάκου έτσι ώστε να ανακτηθεί η συναπτική πλαστικότητα^[23].

4.5 Φλουοξετίνη και νευροπλαστικότητα

Η φλουοξετίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης που αυξάνει τη συγκέντρωση της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου χωρίς να επηρεάζει άλλους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών. Η φλουοξετίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της νορφλουοξετίνης έχουν μακρά ημιζωή, η οποία θεωρείται πλεονεκτική, δεδομένου ότι ελαχιστοποιεί το σύνδρομο απόσυρσης^[24].



Fluoxetine



Norfluoxetine

Εικόνα 5: Δομή της φλουοξετίνης και νορ-φλουοξετίνης

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, όπως η φλουοξετίνη, δρουν κυρίως στην πρωτεΐνη μεταφορέα σεροτονίνης και έχουν περιορισμένη, αλληλεπίδραση με άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης φαίνεται να συνδέονται με τον μεταφορέα σεροτονίνης με διαφορετικούς ρυθμούς κατάληψης, διάρκειας και ισχύος.

Η φλουοξετίνη επάγει στον εγκέφαλο αρκετές προσαρμοστικές αλλαγές μετά από μακροχρόνια θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της απευαισθητοποίησης ορισμένων υποδοχέων 5-HT δηλαδή όταν ο υποδοχέας είναι σε διέγερση από ορμόνες, νευροδιαβιβαστές ή αισθητήρια ερεθίσματα η μεταγωγή του μηνύματος εξασθενεί. Επίσης υπάρχει αύξηση της συναπτικής πλαστικότητας και της νευρογένεσης του ιππόκαμπου των ενήλικων ανθρώπων.

Ένας από τους κύριους λόγους για τα αντιφατικά αποτελέσματα και απόψεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα των SSRIs είναι η ελλιπής κατανόηση της δράσης τους σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζωικά μοντέλα κατάθλιψης παρέχουν αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με τις φυσιολογικές και συμπεριφορικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από τους SSRI. Για παράδειγμα, πολλές μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση SSRI μειώνει την καταθλιπτική συμπεριφορά, ενισχύει τη νευρογένεση, αυξάνει τα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) που προέρχεται από τον εγκέφαλο, μειώνει τη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) και αυξάνει τη μακροπρόθεσμη

ενίσχυση (LTP). Ωστόσο, πολλοί άλλοι ανέφεραν μηδενικά ή αντίθετα αποτελέσματα σχετικά με τα ίδια τελικά σημεία: συμπεριφορά, νευρογένεση, επίπεδα BDNF, δραστηριότητα άξονα HPA και LTP^[25].

Η φλουοξετίνη μπορεί να ενισχύσει τη νευροπλαστικότητα και να αυξήσει τη νευρογένεση σε εγκεφάλους ενηλίκων ανθρώπων. Σε γενικές γραμμές, οι προκλινικές μελέτες συμπεριφοράς δείχνουν ότι η χρόνια αλλά όχι οξεία χορήγηση φλουοξετίνης βελτιώνει την καταθλιπτική συμπεριφορά, το άγχος και τη μάθηση σε ποντίκια^[26].

Η φλουοξετίνη αναστέλλει τα ισοένζυμα του CYP και μπορεί να ενισχύσει τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Οι νευροτροφίνες είναι αυξητικοί παράγοντες που ρυθμίζουν καθοριστικά το σχηματισμό και την πλαστικότητα των νευρωνικών δικτύων. Η νευροτροφική υπόθεση της κατάθλιψης υποδηλώνει ότι η μείωση των επιπέδων του BDNF στον εγκέφαλο προδιαθέτει ένα άτομο σε κατάθλιψη, ενώ η αντικαταθλιπτική δραστηριότητα προκαλεί αύξηση του BDNF^[27].

Δεδομένης της αντικαταθλιπτικής δράσης της φλουοξετίνης, αρκετοί νευροτροφικοί παράγοντες έχουν αξιολογηθεί μετά από μια δόση και χρόνια χορήγηση αυτής της ουσίας. Κατά συνέπεια, η φλουοξετίνη έχειδειχθεί ότι έχει «διφασική» επίδραση στη μεταγραφή του BDNF, προκαλώντας πρώτα την υπορύθμισή της 4 ώρες μετά από οξεία ή χρόνια θεραπεία και στη συνέχεια αύξηση της στις 24 ώρες, μετά από μακροχρόνια θεραπεία.

Τόσο η οξεία όσο και η χρόνια θεραπεία φλουοξετίνης ενισχύουν τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα BDNF, την σχετιζόμενη με την τροπομοσίνη κινάση B (TrkB), υποδηλώνοντας αύξηση της απελευθέρωσης BDNF που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της μεταγραφής της. Επιπλέον, η χρόνια χορήγηση φλουοξετίνης αυξάνει επίσης την πρωτεΐνη δέσμευσης που σχετίζεται με το cAMP στον ιππόκαμπο, έναν κύριο παράγοντα μεταγραφής και γονιδιακής έκφρασης μορίων που σχετίζονται με την πλαστικότητα, όπως ο BDNF ή ο TrkB υποδοχέας^[28].

Αν και ο πιο κοινός νευροτροφικός παράγοντας που έχει μελετηθεί είναι ο BDNF, έχουν επίσης αξιολογηθεί και άλλοι νευροτροφικοί παράγοντες. Για

παράδειγμα, υπάρχουν ενδείξεις αύξησης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και του βασικού ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 2 (FGF2) στους νευρώνες του ιππόκαμπου μετά από χρόνια αλλά όχι οξεία θεραπεία με φλουοξετίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η φλουοξετίνη αυξάνει επίσης τη συναπτική πλαστικότητα, η οποία μπορεί να βελτιώσει την αναδιοργάνωση των νευρωνικών κυκλωμάτων και να προκαλέσει μια κλινικά ευεργετική επίδραση.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η χρόνια αλλά όχι η οξεία χορήγηση φλουοξετίνης αυξάνει τη νευρογένεση και βελτιώνει τη μάθηση στα ενήλικα τρωκτικά. Η επίδραση της χρόνιας χορήγησης φλουοξετίνης στη νευροπλαστικότητα θα μπορούσε να εξηγήσει τις υποκείμενες αντικαταθλιπτικές επιδράσεις που ασκεί αυτή η ουσία.

Οι νευροπλαστικές αλλαγές απαιτούν αρκετές εβδομάδες για να είναι εμφανείς και είναι ενδιαφέρον ότι το ίδιο χρονικό διάστημα είναι απαραίτητο για την βελτίωση των ασθενών με κατάθλιψη μετά την έναρξη της θεραπείας με αυτό το αντικαταθλιπτικό φάρμακο.

4.6 Νευροπλαστικότητα και συμπεριφορικές επιδράσεις της φλουοξετίνης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο

Παρά την εκτενή έρευνα, οι τρέχουσες θεραπείες για το εγκεφαλικό έχουν πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα ^[29]. Ωστόσο, καθώς ο εγκέφαλος έχει υψηλή πλαστικότητα, μπορεί να υποστεί αυτο-επιδιόρθωση και έχει τη δυνατότητα να αντισταθμίσει τις λειτουργίες που χάθηκαν μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτοί οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης περιλαμβάνουν αξονική και δενδριτική αναδιοργάνωση, αλλοιωμένη διέγερση, νευρογένεση και αγγειογένεση. Η πλαστικότητα του ισχαιμικού εγκεφάλου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η γήρανση και η φαρμακοθεραπεία ^[30].

Η βελτίωση της αποκατάστασης εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο με φαρμακοθεραπεία είναι μια ελκυστική ιδέα. Η πιο υποσχόμενη κλινική προσέγγιση προκύπτει από εκλεκτικούς αναστολείς υποδοχέων σεροτονίνης (SSRIs), όπως η φλουοξετίνη, ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά. Η φλουοξετίνη χρησιμοποιείται στην

κλινική πρακτική από το 1988 για τη θεραπεία διαταραχών της διάθεσης, ιδιαίτερα της κατάθλιψης. Υπάρχει επίσης μια έκθεση ότι η φλουοξετίνη μπορεί να βελτιώσει την αποκατάσταση εγκεφαλικού επεισοδίου ακόμη και σε ασθενείς με μη καταθλιπτικό εγκεφαλικό επεισόδιο ^[31]. Αν και τα στοιχεία είναι προς το παρόν περιορισμένα, υποστηρίχθηκε ότι η φλουοξετίνη μπορεί να ενεργοποιήσει πολλούς πολλαπλούς μηχανισμούς για τη βελτίωση της αποκατάστασης εγκεφαλικού επεισοδίου, συμπεριλαμβανομένης της ενίσχυσης της νευροπλαστικότητας, της αξονικής και δενδριτικής αναδιοργάνωσης, της αλλαγμένης νευρογένεσης ή της αγγειογένεσης και της καταστολής της υπερ-διέγερσης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο στον μη επηρεασμένο εγκέφαλο.

4.7 Επίδραση της σερτραλίνης στην πλαστικότητα του ιπποκάμπου σε εγκύους και μη εγκύους αρουραίους

Τα SSRI αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα BDNF σε θηλυκά κατά την περιγεννητική περίοδο που προέρχονται από τον εγκέφαλο στον ορό του αίματος, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση μεταξύ SSRI και πλαστικότητας του εγκεφάλου ^[32]. Οι άμεσες επιδράσεις των SSRIs στην πλαστικότητα του εγκεφάλου σε θηλυκά πειραματόζωα κατά την περιγεννητική περίοδο, έχουν διερευνηθεί κατά την περίοδο μετά τον τοκετό και επικεντρώνονται στις επιδράσεις των SSRIs φλουοξετίνης και εσιταλοπράμης^[33]. Τα επίπεδα των SSRIs στον ορό του αίματος είναι γνωστό ότι αλλάζουν σημαντικά κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα κατά τα τελευταία στάδια της όταν μειώνεται η δραστηριότητα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, βασικών παραγόντων του μεταβολισμού των φαρμάκων^[32]. Μέχρι σήμερα καμία έρευνα δεν έχει διερευνήσει τη σερτραλίνη, ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα SSRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στον εγκέφαλο^[33]. Μια πρόσφατη μελέτη 6 θηλυκών εγκύων τους συνταγογραφήθηκε σερτραλίνη έδειξε μείωση της μέσης συγκέντρωσης στο πλάσμα κατά το τελευταίο μισό της κύησης με επιστροφή στα αρχικά επίπεδα 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό ^[34]. Ο τρόπος με τον οποίο οι αλλαγές στον μεταβολισμό της σερτραλίνης επηρεάζουν τον εγκέφαλο της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει να καθοριστεί.

Κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, οι SSRIs έχουν επίδραση στον εγκέφαλο της μητέρας. Η θεραπεία με φλουοξετίνη μειώνει τη σεροτονίνη στον ιππόκαμπο και αποτρέπει την επίδραση του στρες της κύησης στη σεροτονίνη στον προμετωπιαίο φλοιό^[36]. Περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα έχει επικεντρωθεί σε επιδράσεις των SSRIs μετά τον τοκετό στον ιππόκαμπο της μητέρας εν μέρει λόγω του ρόλου της νευροπλαστικότητας του ιππόκαμπου στην ψυχική ασθένεια και των δράσεων των SSRIs στην ανακούφιση της κατάθλιψης και του άγχους^[37].

Εκτός από τις επιδράσεις των SSRIs στον ιππόκαμπο κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, η εγκυμοσύνη και η μητρότητα διακατέχονται από έντονη πλαστικότητα στον θηλυκό εγκέφαλο^[38]. Στον ιππόκαμπο της γυναίκας, η μητρότητα και η γαλουχία σχετίζεται με μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, νευρογένεση και σημαντική δενδριτική αναδιαμόρφωση^[31].

4.8 Οι μετρήσεις της νευροπλαστικότητας του ιππόκαμπου επηρεάζονται από τη σερτραλίνη και την εγκυμοσύνη

Έως και το 10% των γυναικών συνταγογραφούνται SSRI (σερτραλίνη ως ένα από τα πιο δημοφιλή SSRI), ενώ είναι έγκυες που έχουν συνταγογραφηθεί μέχρι σήμερα. Σχεδόν τίποτα δεν είναι γνωστό για το πώς η σερτραλίνη επηρεάζουν τον θηλυκό εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στην πραγματικότητα, οι στρατηγικές θεραπείας και δοσολογίας των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων βασίζονται συχνά σε δεδομένα από άνδρες και λίγη προσοχή έχει δοθεί στον αντίκτυπο του φύλου ή στην περίπλοκη φυσιολογία της εγκυμοσύνης και τις μοναδικές επιπτώσεις τους στην ψυχική ασθένεια. Η σερτραλίνη έχει σημαντικό αντίκτυπο στον γυναικείο εγκέφαλο με διαφορές στα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό του αίματος, το σεροτονινεργικό σύστημα στον ιππόκαμπο, τον προμετωπιαίο φλοιό και δείκτες νευροπλαστικότητας στον ιππόκαμπο. Είναι σημαντικό ότι η εγκυμοσύνη είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στις επιδράσεις της σερτραλίνης στον θηλυκό εγκέφαλο.

Έτσι, είναι πιθανό ότι η διάρκεια του SSRI, ο τύπος και η δόση της θεραπείας, το φύλο και η αναπαραγωγική κατάσταση μεταβάλλουν τις επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στη νευροπλαστικότητα στον ιππόκαμπο.

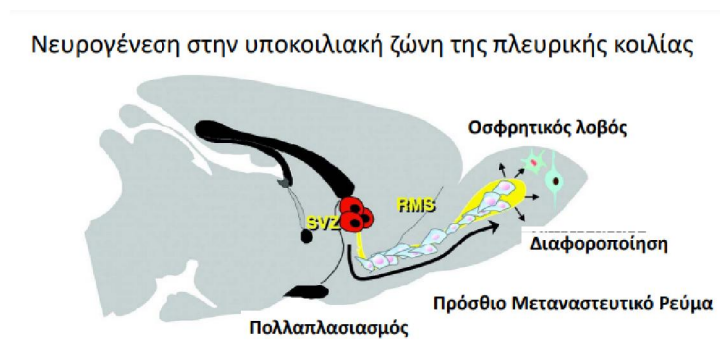
Στην παρούσα μελέτη, η σερτραλίνη αύξησε την πυκνότητα της συναπτοφυσίνης στην DG και στη CA3 μη έγκυων θηλυκών με υψηλή δόση που δείχνει υπόσχεση για αύξηση της πυκνότητας της συναπτοφυσίνης στη DG των εγκύων θηλυκών. Η συναπτοφυσίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μεμβράνης που βρίσκεται σε προσυναπτικά κυστίδια νευρώνων. Η αύξηση της πυκνότητας συναπτοφυσίνης μετά από θεραπεία με σερτραλίνη μπορεί να είναι ενδεικτική αυξημένης συναπτικής πλαστικότητας και λειτουργίας ^[32].

4.9 Διαβήτης και νευροπλαστικότητα

Οι αναστολείς της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP)-4, παρατείνουν τη δράση του ενδογενούς γλυκαγόνου πεπτιδίου -1 (GLP-1) βελτιώνοντας τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης και την καταστολή της γλυκαγόνης από τα β- και α-κύτταρα αντίστοιχα στον σακχαρώδη διαβήτη 2. Καθώς ο αριθμός των αναστολέων DPP-4 στην αγορά αυξάνεται, οι πιθανές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών μελών της κατηγορίας γίνονται σημαντικές όταν αποφασίζεται ποιος παράγοντας είναι ο καταλληλότερος για έναν μεμονωμένο ασθενή^[39].

Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα οσφρητικά ελλείμματα θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν έναν πρώιμο δείκτη και έναν παθογόνο μηχανισμό με βάση τη γνωστική μείωση του διαβήτη τύπου 2 (T2D). Η μελέτη στόχευε να προσδιορίσει εάν το T2D επηρεάζει την ανίχνευση οσμής, την οσφρητική μνήμη καθώς και τη νευροπλαστικότητα σε δύο κύριες περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για την οσμή και την κωδικοποίηση οσμών: τον κύριο οσφρητικό βολβό (MOB) και τον πολύμορφο φλοιό (PC), αντίστοιχα. Οι αναστολείς διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 ή γλιπτίνες (DPP-4i) είναι κλινικά χρησιμοποιούμενα φάρμακα T2D που ασκούν επίσης ευεργετικά αποτελέσματα στον εγκέφαλο. Ως εκ τούτου, διερευνήθηκε εάν το DPP-4 θα μπορούσε να αντιστρέψει τις δυνητικά επιζήμιες επιδράσεις του T2D στο οσφρητικό σύστημα.

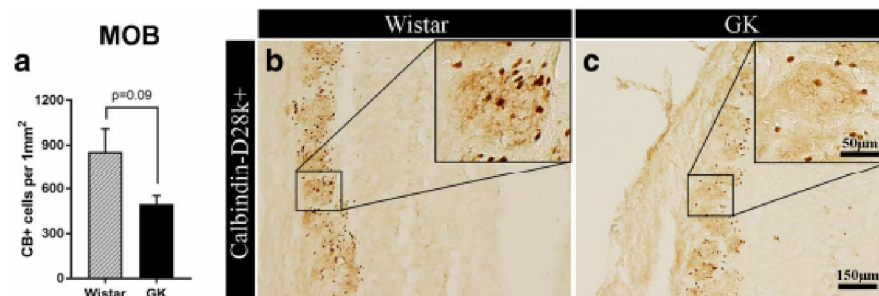
Η οσφρητική νευροπλαστικότητα ρυθμίζεται επίσης από νευρογένεση ενηλίκων στο MOB. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής και ξεκινά στην υποκοιλιακή καλυπτρική ζώνη (SVZ). Στην SVZ, τα νευρικά βλαστικά κύτταρα (NSCs) παράγουν μη διαφοροποιημένους και πολλαπλασιαστικούς νευροβλάστες διπλής κορτιίνης (DCX)+ που μεταναστεύουν προς το MOB όπου διαφοροποιούνται κυρίως σε διάμεσους νευρώνες παίζοντας σημαντικό ρόλο στη νευροπλαστικότητα του MOB. Ενώ οι επιζήμιες επιδράσεις του T2D στα NSCs στο SVZ έχουν αποδειχθεί πρόσφατα, μένει να προσδιοριστεί εάν η νευρογένεση στο MOB επηρεάζεται από το T2D^[40].



Μια άλλη μορφή νευροπλαστικότητας στο οσφρητικό σύστημα αντιπροσωπεύεται από ανώριμους νευρώνες DCX+ στον υπολογιστή. Σε αντίθεση με τα κύτταρα DCX+ στο MOB, αυτά τα κύτταρα είναι μετα-μιτωτικοί, μη πολλαπλασιαστικοί ανώριμοι νευρώνες εμβρυϊκής προέλευσης. Η δεξαμενή αυτών των κυττάρων μειώνεται κατά τη γήρανση λόγω της συνεχούς διαφοροποίησης σε ώριμους νευρώνες μετά από νέες απαιτήσεις οσφρητικής μάθησης. Το αν το T2D επηρεάζει αυτά τα κύτταρα είναι άγνωστο.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές δομικές αλλαγές στο MOB αρουραίων Goto Kakizaki (GK) και Wistar. Ωστόσο, όταν ποσοτικοποιήθηκαν οι διάμεσοι νευρώνες CB+ στο MOB, τα αποτελέσματα δείχνουν μια τάση, αν και όχι στατιστικά σημαντική, προς μείωση της πυκνότητας των διάμεσων νευρώνων CB+ σε διαβητικούς σε σύγκριση με τους αρουραίους ελέγχου ($p = 0,09$). Δεν διαπιστώθηκε διαφορά ούτε στην πυκνότητα των κυττάρων ούτε στην

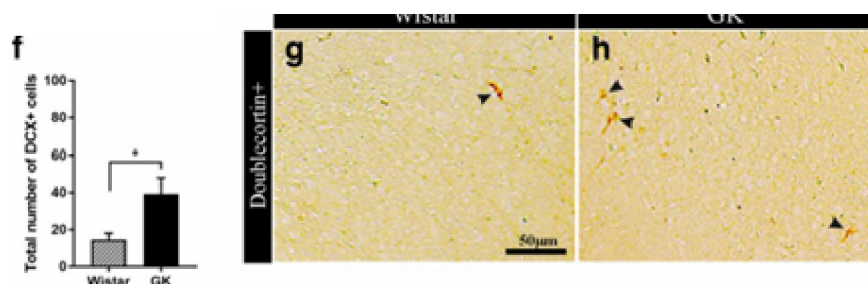
έκφραση άλλων ενδονευρωνικών δεικτών (δηλαδή parvalbumin (PV) και calretinin (CR) μεταξύ αρουραίων GK και Wistar.



Ο διαβήτης επηρεάζει την καλμπιντίνη+ (CB+) τους νευρώνες και επηρεάζει τη νευρογένεση των ενηλίκων στον οσφρητικό βολβό. **a** Πυκνότητα των διάμεσων νευρώνων CB+. **b-c** αντιπροσωπευτικές μικροφωτογραφίες χρώσης CB + στο MOB μη διαβητικών Wistar έναντι T2D GK αρουραίων (n = 5–6).

Το T2D επηρεάζει τη νευρωνική διαφοροποίηση των ανώριμων νευρώνων DCX+ στον ιππόκαμπο.

Για να εκτιμηθεί η νευροπλαστικότητα που σχετίζεται με την προσαρμογή σε νέες μυρωδιές, ποσοτικοποιήθηκαν ανώριμοι νευρώνες DCX+ στον ιππόκαμπο 6 μηνών T2D GK και μη διαβητικών αρουραίων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο συνολικός αριθμός κυττάρων DCX+ ήταν σημαντικά υψηλότερος (αύξηση 168%) σε GK έναντι αρουραίων Wistar ($39,2 \pm 8,8$ έναντι $14,6 \pm 3,4$ κυττάρων).



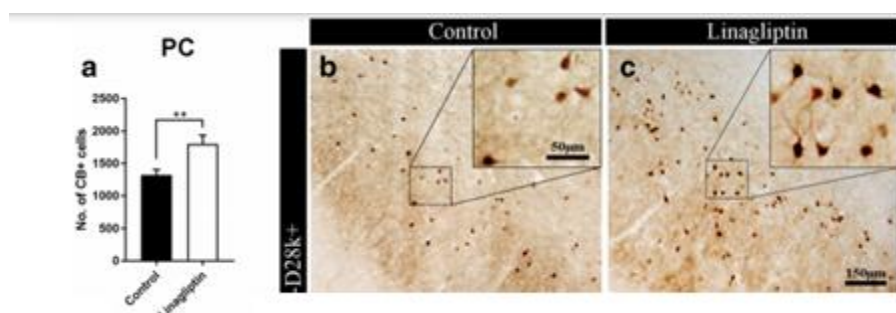
F: Total number and, g-h representative microphotographs of post-mitotic immature DCX+ neurons of embryonic origin in the PC of middle-aged Wistar vs. GK rats.

Συνολικά, τα αποτελέσματα δείχνουν εξασθένηση του ρυθμού διαφοροποίησης των κυττάρων DCX+ (και συνεπώς αυτής της μορφής νευροπλαστικότητας) στον ιππόκαμπο των αρουραίων T2D.

Η επίδραση της χρόνιας αναστολής του DPP-4 στη νευροπλαστικότητα στο MOB και στον ιππόκαμπο του αρουραίου με T2D.

Η χρόνια αναστολή του DPP-4 ομαλοποιεί τα CB+ των διαμέσων νευρώνων στον MOB αρουραίων.

Στον ιππόκαμπο, τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση κατά 40% στον αριθμό των διαμέσων νευρώνων CB+ μετά από χρόνια θεραπεία με λιναγλιπτίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (1849 ± 124 έναντι 1278 ± 86 κυττάρων, $p = 0,002$) υποδηλώνοντας έναν σημαντικό ρόλο του DPP-4i στη ρύθμιση της νευροπλαστικότητας.



- a) Πυκνότητα interneurons CB+ και, b-c) αντιπροσωπευτικές μικροφωτογραφίες χρώσης CB+ ελέγχου εναντίον αρουραίων GK που έχουν υποστεί αγωγή με λιναγλιπτίνη ($n = 9$).

Η χρόνια αναστολή του DPP-4 αυξάνει τον αριθμό, τον μέσο όγκο και των interneurons calbindin+(CB+) και προάγει τη διαφοροποίηση των νευροβλαστών στον φλοιό των διαβητικών αρουραίων.

5. Συμπεράσματα:

Ολοκληρώνοντας τη μελέτη αυτή, φαίνεται ότι οι στόχοι που τέθηκαν στην εισαγωγή επιτεύχθηκαν καθώς διερευνήθηκαν κατηγορίες φαρμάκων που

επηρεάζουν την νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι τα εξαρτησιογόνα φάρμακα και η μορφίνη επηρεάζουν τη συναπτική νευροπλαστικότητα, ειδικά στις μετασυναπτικές δένδριτικές άκανθες που υφίστανται αλλαγές στην πυκνότητα. Ενώ σε αντίθεση τα αντικαταθλιπτικά φλουοξετίνη και σερτραλίνη μπορούν να ενισχύσουν τη νευροπλαστικότητα και να αυξήσει τη νευρογένεση.

Βιβλιογραφία:

1. Demarin, V., Morovic, S. & Béné, R. 2014. Neuroplasticity. *Periodicum Biologorum*, 116, 209-211
2. Patten, A., Yau, S., Fontaine, C., Meconi, A., Wortman, R. and Christie, B., 2015. The Benefits of Exercise on Structural and Functional Plasticity in the Rodent Hippocampus of Different Disease Models. *Brain Plasticity*, 1(1), pp.97-127.
3. Kandell, E., Koester, J., Mack, S. and Siegelbaum, S., n.d. *Principles of neural science*.
4. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E 2005. "Subunit arrangement and function in NMDA receptors". *Nature*. 438 (7065): 185–192
5. Kalivas, P. and Volkow, N., 2011. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Molecular Psychiatry*, 16(10), pp.974-986.
6. Moussawi, K., Pacchioni, A., Moran, M., Olive, M., Gass, J., Lavin, A. and Kalivas, P., 2009. N-Acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nature Neuroscience*, 12(2), pp.182-189.
7. Goto, Y. and Grace, A., 2008. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends in Neurosciences*, 31(11), pp.552-558.
8. Lafourcade, M., Elezgarai, I., Mato, S., Bakiri, Y., Grandes, P. and Manzoni, O., 2007. Molecular Components and Functions of the Endocannabinoid System in Mouse Prefrontal Cortex. *PLoS ONE*, 2(8), p.e709.

9. Zhang, Y., Venkitaramani, D., Gladding, C., Zhang, Y., Kurup, P., Molnar, E., Collingridge, G. and Lombroso, P., 2008. The Tyrosine Phosphatase STEP Mediates AMPA Receptor Endocytosis after Metabotropic Glutamate Receptor Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 28(42), pp.10561-10566.
10. Kreitzer, A. and Malenka, R., 2008. Striatal Plasticity and Basal Ganglia Circuit Function. *Neuron*, 60(4), pp.543-554. Bowers MS, Hopf FW, Chou JK, Guillory AM, Chang SJ, Janak PH, et al. Nucleus accumbens AGS3 expression drives ethanol seeking through G betagamma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:12533–12538.
11. Fellin, T., 2009. Communication between neurons and astrocytes: relevance to the modulation of synaptic and network activity. *Journal of Neurochemistry*, 108(3), pp.533-544.
12. Haydon, P., Blendy, J., Moss, S. and Rob Jackson, F., 2009. Astrocytic control of synaptic transmission and plasticity: a target for drugs of abuse?. *Neuropharmacology*, 56, pp.83-90.
13. Moussawi, K., Zhou, W., Shen, H., Reichel, C., See, R., Carr, D. and Kalivas, P., 2010. Reversing cocaine-induced synaptic potentiation provides enduring protection from relapse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(1), pp.385-390.
14. Berglind, W., Whitfield, T., LaLumiere, R., Kalivas, P. and McGinty, J., 2009. A Single Intra-PFC Infusion of BDNF Prevents Cocaine-Induced Alterations in Extracellular Glutamate within the Nucleus Accumbens. *Journal of Neuroscience*, 29(12), pp.3715-3719.
15. Graham, D., Edwards, S., Bachtell, R., DiLeone, R., Rios, M. and Self, D., 2007. Dynamic BDNF activity in nucleus accumbens with cocaine use increases self-administration and relapse. *Nature Neuroscience*, 10(8), pp.1029-1037.
16. Knackstedt, L., Moussawi, K., Lalumiere, R., Schwendt, M., Klugmann, M. and Kalivas, P., 2010. Extinction Training after Cocaine Self-Administration Induces Glutamatergic Plasticity to Inhibit Cocaine Seeking. *Journal of Neuroscience*, 30(23), pp.7984-7992.
17. Tan, J., Duan, T., Zhou, Q., Ding, Z., Jing, L., Cao, J., Wang, L., Mao, R. and Xu, L., 2014. Impaired contextual fear extinction and

- hippocampal synaptic plasticity in adult rats induced by prenatal morphine exposure. *Addiction Biology*, 20(4), pp.652-662.
18. Katebi, S., Razavi, Y., Zeighamy Alamdary, S., Khodaghali, F. and Haghparast, A., 2013. Morphine could increase apoptotic factors in the nucleus accumbens and prefrontal cortex of rat brain's reward circuitry. *Brain Research*, 1540, pp.1-8.
 19. Pomierny-Chamióło, L., Rup, K., Pomierny, B., Niedzielska, E., Kalivas, P. and Filip, M., 2014. Metabotropic glutamatergic receptors and their ligands in drug addiction. *Pharmacology & Therapeutics*, 142(3), pp.281-305.
 20. Money, K. and Stanwood, G., 2013. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7.
 21. Cahill, E., Salery, M., Vanhoutte, P. and Caboche, J., 2014. Convergence of dopamine and glutamate signaling onto striatal ERK activation in response to drugs of abuse. *Frontiers in Pharmacology*, 4.
 22. Beltrán-Campos, V., Silva-Vera, M., García-Campos, M. and Díaz-Cintra, S., 2015. Effects of morphine on brain plasticity. *Neurología (English Edition)*, 30(3), pp.176-180.
 23. Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Bravo, L., Mico, J. and Berrocoso, E., 2014. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(5), pp.567-578.
 24. L. Neto, F., Borges, G., Torres-Sanchez, S., A. Mico, J. and Berrocoso, E., 2011. Neurotrophins Role in Depression Neurobiology: A Review of Basic and Clinical Evidence. *Current Neuropharmacology*, 9(4), pp.530-552.
 25. Alboni, S., van Dijk, R., Poggini, S., et al., 2015. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Molecular Psychiatry*, 22(4), pp.552-561
 26. Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Bravo, L., Mico, J. and Berrocoso, E., 2014. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(5), pp.567-578.)

27. Song, N., Nakagawa, S., Izumi, T., Toda, H., Kato, A., Boku, S., Inoue, T., Sakagami, H., Li, X. and Koyama, T., 2013. Involvement of CaMKIV in neurogenic effect with chronic fluoxetine treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(4), pp.803-812.
28. Dobkin, B., 2008. Training and exercise to drive poststroke recovery. *Nature Clinical Practice Neurology*, 4(2), pp.76-85.
29. Sun, Y., Sun, X., Qu, H., Zhao, S., Xiao, T. and Zhao, C., 2017. Neuroplasticity and behavioral effects of fluoxetine after experimental stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35(5), pp.457-468.
30. Ohira, K. and Miyakawa, T., 2011. Chronic treatment with fluoxetine for more than 6 weeks decreases neurogenesis in the subventricular zone of adult mice. *Neuroscience Research*, 71, p.e238.
31. Pawluski, J., Paravatou, R., Even, A., Cobraiville, G., Fillet, M., Kokras, N., Dalla, C. and Charlier, T., 2020. Effect of sertraline on central serotonin and hippocampal plasticity in pregnant and non-pregnant rats. *Neuropharmacology*, 166, p.107950.
32. Gemmel, M., Harmeyer, D., Bogi, E., Fillet, M., Hill, L. A., Hammond, G. L., Charlier, T. D., Pawluski, J. L., 2018. Perinatal fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and reverses the lasting effects of pre-gestational stress on serum corticosterone, but not on maternal behavior, in the rat dam. *Behav Brain Res* 339, 222-231.10.1016/j.bbr.2017.11.038.
33. Kokras, N., Sotiropoulos, M., Poulogiannopoulou, E., Dalla, C., 2019. Maternal and Infant Pharmacokinetics of Psychotropic Medications During Pregnancy and Lactation. In: Uguz, F., Orsolini, L., (Eds), *Perinatal Psychopharmacology*. Springer Nature Switzerland AG.
34. Liang, O. S., Sheffield, J. S., Taylor, C. O., 2019. Detecting Patterns of Prescription Drug Use During Pregnancy and Lactation with Visualization Techniques. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc* 2019, 478-487.
35. Gemmel, M., Rayen, I., van Donkelaar, E., Loftus, T., Steinbusch, H. W., Kokras, N., Dalla, C., Pawluski, J. L., 2016. Gestational stress and fluoxetine treatment differentially affect plasticity, methylation and

- serotonin levels in the PFC and hippocampus of rat dams. *Neuroscience* 327, 32-43.10.1016/j.neuroscience.2016.03.068.
36. Gemmel, M., Harmeyer, D., Bogi, E., Fillet, M., Hill, L. A., Hammond, G. L., Charlier, T. D., Pawluski, J. L., 2018. Perinatal fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and reverses the lasting effects of pre-gestational stress on serum corticosterone, but not on maternal behavior, in the rat dam. *Behav Brain Res* 339, 222-231.10.1016/j.bbr.2017.11.038.
37. Barba-Muller, E., Craddock, S., Carmona, S., Hoekzema, E., 2019. Brain plasticity in pregnancy and the postpartum period: links to maternal caregiving and mental health. *Arch Womens Ment Health* 22, 289-299.10.1007/s00737-018-0889-z.
38. Brus, M., Meurisse, M., Keller, M., Levy, F., 2014. Interactions with the young down-regulate adult olfactory neurogenesis and enhance the maturation of olfactory neuroblasts in sheep mothers. *Front Behav Neurosci* 8, 53.10.3389/fnbeh.2014.00053
39. Baetta, R. and Corsini, A., 2011. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Drugs*, 71(11), pp.1441-1467.
40. Lietzau, G., Davidsson, W., Östenson, C., Chiazza, F., Nathanson, D., Pintana, H., Skogsberg, J., Klein, T., Nyström, T., Darsalia, V. and Patrone, C., 2018. Type 2 diabetes impairs odour detection, olfactory memory and olfactory neuroplasticity; effects partly reversed by the DPP-4 inhibitor Linagliptin. *Acta Neuropathologica Communications*, 6(1).